

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06397

研究課題名(和文)炎症細胞社会の中でのRNF213変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明

研究課題名(英文) Mechanism and processes of stenocclusive vascular diseases caused by RNF213 mutation in inflammatory cellular society

研究代表者

小泉 昭夫(Koizumi, Akio)

京都大学・医学研究科・名誉教授

研究者番号：50124574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 70,400,000円

研究成果の概要(和文)：RNF213は、もやもや病など多様な動脈閉塞性疾患に関わる遺伝子であり、R4810K変異はその感受性要因となるが、環境因子および分子レベルでの病理メカニズムは不明であった。本研究では、未病から発病に至る環境要因として免疫系要因に着目した疫学研究を行い、また、RNF213の機能解明を行った。具体的には、(1)血管閉塞に関わるRNF213シグナル系、(2)アポトーシスに至る細胞分裂異常とRNF213との関連、(3)アポトーシスを引き起こす小胞体ストレスにおけるRNF213の役割、及び、(4)免疫系の攪乱因子であるウィルス及び腸内細菌との関連、を解明する4課題を通じて、攪乱の解明を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、RNF213が炎症、アポトーシス、小胞体ストレス、細胞分裂、受容体型チロシンキナーゼなど、多様な細胞応答のシグナル制御に関わることが明らかとなった。RNF213の機能解明が進み、もやもや病をはじめとした、RNF213関連血管障害の疾患メカニズムの解明、ひいては、これらの疾患の予防・治療法の構築への貢献が期待できることに、本研究の学術的・社会的な意義がある。また、もやもや病の発症機構を理解する上で、ウィルス感染や腸内細菌叢の関与を精査したことにも意義がある。

研究成果の概要(英文)：We previously identified that RNF213 is a major susceptibility gene for moyamoya disease (MMD) and its founder variant p.R4810K is a risk factor for not only MMD but also several other vascular occlusive diseases. The environmental factors and molecular mechanisms of MMD pathogenesis are largely unknown. To clarify them, in this project, we carried out epidemiological studies focusing on immunological factors in MMD, and elucidated cellular functions of RNF213. Specifically, we analyzed (1) RNF213-mediated signaling pathways involved in vascular occlusion, (2) relevance between mitotic failure and RNF213, (3) roles of RNF213 in response to endoplasmic reticulum (ER) stress, and (4) involvement of viral infection and gut microbiota in MMD pathogenesis.

研究分野：衛生学

キーワード：遺伝疫学 もやもや病 感受性遺伝子 シグナル制御 RNF213 ER stress

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

心および脳血管疾患は死因の上位を占め、その基盤には遺伝的要因と環境要因による攪乱が共通して認められる。もやもや病は、ウイルス動脈輪近傍動脈の閉塞を必発として、全身の動脈にも頻りに閉塞性病変が認められる動脈疾患である。代表者らは、その感受性遺伝子として RNF213 を同定し、東アジア(日中韓)の創始者変異である R4810K を見出し、1500 万人の未病状態のキャリアーが存在することを見出した(Liuら、*PLoS One.* 6:e22542, 2011)。R4810K は浸透率が低く(1/150)この遺伝子変異単独では閉塞性病変の惹起を説明できない。しかしながら、もやもや病の環境因子および分子レベルでの病理メカニズムは不明であり、これらを解明することが喫緊の課題であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、もやもや病の環境因子および分子レベルでの病理メカニズムを明らかにすることを目的とした。そこで、未病から発病に至る環境要因として免疫系要因に着目し、疫学研究を実施した。また、ATPase 活性を持つ AAA+ドメインとユビキチンリガーゼ (E3) 活性を持つ RING ドメインを有する巨大タンパク質 RNF213 について、E3 リガーゼに関わるユビキチン化シグナル経路での変動などに注目した研究を進めた。具体的には、(1) 血管閉塞に関わる RNF213 シグナル系、(2) Apoptosis に至る細胞分裂異常と RNF213 との関連、(3) Apoptosis を引き起こす小胞体ストレスにおける RNF213 の役割、および、(4) 免疫系の攪乱因子であるウイルス及び腸内細菌との関連、を解明する 4 課題を通じて、攪乱の解明を目指した。

### 3. 研究の方法

#### (1) 血管閉塞に関わる RNF213 シグナル系の解明

RNF213 の RING ドメインが持つ E3 活性の特性や、当該 E3 活性に対するもやもや病患者変異の影響を検討するために、RING ドメインを含む RNF213 部分断片を GST 融合タンパク質として、大腸菌に発現させ、その精製タンパク質と、精製 E1・E2・ユビキチンを用いて、*in vitro* ユビキチン化アッセイを行った。また、RNF213 による NFκB/Apoptosis 経路の制御を検討するために、HEK293T 細胞に全長 RNF213 (野生型、または、変異体)を強制発現させ、ルシフェラーゼアッセイや FACS 解析により、NFκB/Apoptosis 経路の誘導活性を評価した。

CRISPR/Cas9 技術により、RNF213 欠損培養細胞株を樹立した。ウェスタンブロットや Real-time PCR 法を用いて、その親株との比較解析を行い、種々の細胞内シグナル経路が RNF213 の欠損により障害されるか否かを検討した。

遺伝子修復技術を用いて、もやもや病患者由来 iPS 細胞(RNF213 R4810K 変異型)から、その野生型修復 iPS 細胞を樹立した。その両者より分化誘導して得られた血管内皮細胞を比較するために、種々の細胞アッセイとシングルセル遺伝子発現解析を行った。

#### (2) Apoptosis に至る細胞分裂異常と RNF213 との関連の解明

代表者らが樹立した RNF213 欠損マウス(KO マウス:小林ら、*BBRC.* 432:519-25,2013)と RNF213 R4810K 型ノックインマウス(KI マウス:マウスでは R4757K に相当する)を用いて、mouse embryonic fibroblast (MEF 細胞)を樹立した。JuLI FL, single scope system (NanoEntek 社)を用いたりアルタイム観察などにより、これら MEF 細胞の細胞分裂期における異常を比較解析した。また、アクチンファイバーや分裂期キナーゼ CDC2 の解析も行った。

#### (3) Apoptosis を引き起こす小胞体ストレスにおける RNF213 の役割の解明

siRNA 法により RNF213 の発現を抑制した HeLa 細胞(ノックダウン細胞)と RNF213 KO マウスより樹立した MEF 細胞(ノックアウト細胞)を用い、tunicamycin や thapsigargin により誘導した小胞体ストレスにおける RNF213 の役割を検討した。具体的には、ウェスタンブロットや Real-time PCR 法を用いて、小胞体ストレスのマーカーである sXBP-1 や CHOP、また、小胞体関連分解(ERAD, ER associated protein degradation)の制御因子である SEL1L や HRD1 の発現レベルを検討した。また、ER ストレスによる一型糖尿病のモデルマウス(Akita マウス:吉岡ら、*Diabetes.* 46: 887-894, 1997)とその RNF213 欠損マウス(RNF213 KO/Akita マウス:小林ら、*BBRC.* 432:519-525,2013)の膵島における SEL1L の発現レベルを免疫組織染色により比較した。

#### (4) 免疫系の攪乱因子であるウイルス及び腸内細菌との関連の解明

もやもや病の発症に対するウイルス感染の影響を調べるために、RNF213 R4810K 変異を持つ 111 名のもやもや病患者(うち家族性 45 名、孤発性 66 名)と、同変異を持つ対照者 67 名について、種々のウイルスに対する血中 IgG 抗体価を比較・検討した。検討したウイルスは、血管障害との関連性が示唆されている以下の 11 種のウイルスである: cytomegalovirus, varicella-zoster virus, measles virus, rubella virus, herpes simplex virus, mumps virus, Epstein Barr virus, human parvovirus B19, human herpesvirus 6, human herpesvirus 8, 及び, John Cunningham virus。また、もやもや病の発症に対する腸内細菌叢の影響を調べるために、糞便の 16S rRNA 解析を実施し、もやもや病患者と対照者の腸内細菌叢の比較解析を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 血管閉塞に関わる RNF213 シグナル系の解明

RNF213 が AAA+ドメイン依存的に、NF B/Apoptosis 経路を正に制御することを発見した。また、もやもや病患者で同定されている RING ドメイン内変異の多くが RING 依存性ユビキチンリガーゼ活性を減弱させ、上記 NF B/Apoptosis 経路を亢進させることを見出し、RNF213 の変異が当該経路の制御を破綻させることにより、血管閉塞を引き起こすことが示唆された(武田ら、*BBRC*. 525:668-674, 2020)。

受容体型チロシンキナーゼ系や脂質シグナル系、炎症シグナル系も RNF213 により制御されることを見出し、研究を継続している。

もやもや病患者由来 iPS 細胞とその野生型修復 iPS 細胞から分化させた血管内皮細胞について、シングルセル遺伝子発現解析により、両者の差異を見出し、更に、比較解析を進めている。上記シングルセル遺伝子発現解析は、本新学術領域研究の総括班である松島班、藤淵班、池尾班との共同研究である。

#### (2) Apoptosis に至る細胞分裂異常と RNF213 との関連の解明

細胞分裂期の異常と RNF213 の関連性を明らかにするために、RNF213 KO マウス、R4810K ノックイン(KI)マウスより樹立した MEF 細胞を解析した。その結果、RNF213 KO 及び KI 細胞の両者において、細胞分裂期の異常が観察された。さらに分裂期細胞でのアクチン骨格を観察した結果、分裂期細胞でのアクチンファイバーストレスが KO, KI 細胞で観察され、分裂期移行に障害が起きている可能性が高いことが示唆された。また、分裂期移行に重要で様々な下流因子をリン酸化するマスターキナーゼ CDC2 のリン酸化状態の異常が起きているからも、分裂期の進行異常が起きていることが示唆された。KO, KI 細胞に RNF213 発現を回復させることで、これらの異常形質が元に戻るかを見たところ、多くの形質においてその回復ができず、野生型 RNF213 の過剰発現はより異常を増すことから、内在性の RNF213 による至適な発現量があることが推定され、この仮説に基づき研究を継続している。

#### (3) Apoptosis を引き起こす小胞体ストレスにおける RNF213 の役割の解明

RNF213 ノックダウンおよびノックアウト細胞に ER ストレス誘導試薬処理を行ったモデルを用いて、RNF213 欠乏が小胞体ストレスマーカーの上昇を抑制することを証明した。RNF213 欠乏が小胞体関連分解(ERAD)の key molecule である SEL1L の上昇につながることを *in vitro* および *in vivo* で示し、さらに SEL1L が RNF213 欠乏による小胞体ストレス抑制の主たるメディエーターであることを明らかにした。また、SEL1L と複合体をつくり ERAD に重要な役割を果たす HRD1 も小胞体ストレス下で RNF213 欠乏により増加した。以上より、RNF213 欠乏は、SEL1L-HRD1 複合体を増加させ、ERAD を促進することにより、小胞体ストレスを抑制することが示唆された(Ahmedら、*BBRC*. 609:62-68, 2022)。

#### (4) 免疫系の攪乱因子であるウイルス及び腸内細菌との関連の解明

RNF213 R4810K 変異を有する患者・対照者の血液を用いて、上述の 11 種のウイルスについて、ウイルス感染の既往の評価を行った。その結果、もやもや病患者で有意に多い陽性抗体は認められなかった(中村ら、*J Stroke Cerebrovasc Dis*. 31:106509, 2022)。また、もやもや病患者・対照者の糞便の 16S rRNA 解析によりヒト腸内細菌叢の解析を行った結果、患者で 23 種の細菌の増減が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Takeda Midori, Tezuka Tohru, Kim Minsoo, Choi Jungmi, Oichi Yuki, Kobayashi Hatasu, Harada Kouji H., Mizushima Tsunehiro, Taketani Shigeru, Koizumi Akio, Youssefian Shohab	4. 巻 525
2. 論文標題 Moyamoya disease patient mutations in the RING domain of RNF213 reduce its ubiquitin ligase activity and enhance NF B activation and apoptosis in an AAA+ domain-dependent manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 668 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.024	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Bang Oh Young, Chung Jong-Won, Kim Dong Hee, Won Hong-Hee, Yeon Je Young, Ki Chang-Seok, Shin Hyung Jin, Kim Jong-Soo, Hong Seung Chyul, Kim Duk-Kyung, Koizumi Akio	4. 巻 11
2. 論文標題 Moyamoya Disease and Spectrums of RNF213 Vasculopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Stroke Research	6. 最初と最後の頁 580 ~ 589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12975-019-00743-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kamimura Teppei, Okazaki Shuhei, Morimoto Takaaki, Kobayashi Hatasu, Harada Kouji, Tomita Tsutomu, Higashiyama Aya, Yoshimoto Takeshi, Takahashi Jun C., Nakagawara Jyoji, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Maruyama Hirofumi, Koizumi Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 50
2. 論文標題 Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1561 ~ 1563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.118.024712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Okazaki S, Koizumi A 他26名(27番目)	4. 巻 139
2. 論文標題 Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 295 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038439	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Hatasu, Kabata Risako, Kinoshita Hideyuki, Morimoto Takaaki, Ono Koh, Takeda Midori, Choi Jungmi, Okuda Hiroko, Liu Wanyang, Harada Kouji H., Kimura Takeshi, Youssefian Shohab, Koizumi Akio	4. 巻 8
2. 論文標題 Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pulmonary Circulation	6. 最初と最後の頁 2.04589E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894018778155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto T, Enmi J, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada K, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M, Kobayashi H, Koizumi A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 3607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-22064-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 富永悌二, 鈴木則宏, 宮本享, 小泉昭夫, 黒田敏, 高橋淳, 藤村幹, 寶金清博	4. 巻 46
2. 論文標題 もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン (改訂版)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳卒中の外科	6. 最初と最後の頁 1-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Yasuhisa, Mineharu Yohei, Kamata Takahiko, Funaki Takeshi, Miyamoto Susumu, Koizumi Akio, Harada Kouji H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Lack of Association between Seropositivity of Vasculopathy-Related Viruses and Moyamoya Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 106509 ~ 106509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ahmed Sharif, Habu Toshiyuki, Kim Jiyeong, Okuda Hiroko, Oikawa Shinji, Murata Mariko, Koizumi Akio, Kobayashi Hatasu	4. 巻 609
2. 論文標題 Suppression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, inhibits endoplasmic reticulum stress through SEL1L upregulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 62 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ihara Masafumi, Yamamoto Yumi, Hattori Yorito, Liu Wanyang, Kobayashi Hatasu, Ishiyama Hiroyuki, Yoshimoto Takeshi, Miyawaki Satoru, Clausen Tim, Bang Oh Young, Steinberg Gary K, Tournier-Lasserre Elisabeth, Koizumi Akio	4. 巻 NA
2. 論文標題 Moyamoya disease: diagnosis and interventions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Lancet Neurology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1474-4422(22)00165-X	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Oichi Yuki, Mineharu Yohei, Agawa Yuji, Morimoto Takaaki, Funaki Takeshi, Hitomi Toshiaki, Kobayashi Hatasu, Todo Kenichi, Tani Shoichi, Imamura Hiroto, Yoshida Kazumichi, Kataoka Hiroharu, Koizumi Akio, Sakai Nobuyuki, Miyamoto Susumu	4. 巻 31
2. 論文標題 Characterization of Moyamoya and Middle Cerebral Artery Diseases by Carotid Canal Diameter and RNF213 p.R4810K Genotype	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 106481 ~ 106481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mineharu Yohei, Takagi Yasushi, Koizumi Akio, Morimoto Takaaki, Funaki Takeshi, Hishikawa Tomohito, Araki Yoshio, Hasegawa Hitoshi, Takahashi Jun C., Kuroda Satoshi, Houkin Kiyohiro, Miyamoto Susumu	4. 巻 136
2. 論文標題 Genetic and nongenetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2021.3.JNS203913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Habu Toshiyuki, Harada Kouji H.	4. 巻 3
2. 論文標題 UBC13 is an RNF213 associated E2 ubiquitin conjugating enzyme, and Lysine 63 linked ubiquitination by the RNF213 UBC13 axis is responsible for angiogenic activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 FASEB BioAdvances	6. 最初と最後の頁 243 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2019-00092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eto Futoshi, Yoshimoto Takeshi, Okazaki Shuhei, Nishimura Kunihiro, Ogura Shiori, Yamaguchi Eriko, Fukuma Kazuki, Saito Satoshi, Washida Kazuo, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Morimoto Takaaki, Maruyama Hirofumi, Koizumi Akio, Ihara Masafumi	4. 巻 13
2. 論文標題 RNF213 p.R4810K (c.14429G &gt; A) Variant Determines Anatomical Variations of the Circle of Willis in Cerebrovascular Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.681743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Yoshiko, Mineharu Yohei, Kimura Mitsuru, Takagi Yasushi, Kobayashi Hatasu, Hitomi Toshiaki, Harada Kouji H., Uchihashi Yoshito, Funaki Takeshi, Miyamoto Susumu, Koizumi Akio	4. 巻 26
2. 論文標題 RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1841 ~ 1847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Hatasu, Harada Kouji H., Habu Toshiyuki, Nakamura Yasuhisa, Kim Jiyeong, Koizumi Akio	4. 巻 NA
2. 論文標題 RNF213 as a Susceptibility Gene for Moyamoya Disease has Multifunctional Roles in Biological Processes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 In: Kuroda, S. (eds) Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives. Springer, Singapore.	6. 最初と最後の頁 47 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-33-6404-2_4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 猪原 匡史, 岡崎 周平, 森本 貴昭, 鎌谷 洋一郎, 上村 鉄平, 原田 浩二, 富田 努, 東山 綾, 高橋 淳, 中川原 譲二, 古賀 政利, 豊田 一則, 鷲田 和夫, 齊藤 聡, 望月 秀樹, 秦 淳, 二宮 利治, 吾郷 哲朗, 久保 充明, 小泉 昭夫
2. 発表標題 日本人のアテローム血栓性脳梗塞の強力な遺伝子多型RNF213 p.4810K
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 果, 森本 貴昭, 原田 浩二, 奥田 裕子, Shohab Youssefian, 及川 伸二, 村田 真理子, 小泉 昭夫
2. 発表標題 RNF213 調節不全は両側総頸動脈狭窄マウスモデル の脳低灌流を悪化させる
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 崔 廷米, 武田 美都里, 小林 果, 手塚 徹, 原田 浩二, 小泉 昭夫, Youssefian Shohab
2. 発表標題 もやもや病感受性遺伝子産物RNF213 の結合蛋白質 の同定
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武田 美都里, 手塚 徹, 金 びん秀, 西出 旭, 崔 廷米, 原田 浩二, 小泉 昭夫, ショハブ・ユーセフィアン
2. 発表標題 もやもや病感受性遺伝子産物RNF213のユビキチンリガーゼ活性の検討
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 崔 廷米, 井上 令一, 武田 美都里, 小林 果, 手塚 徹, 原田 浩二, 小泉 昭夫, Youssefian Shohab
2. 発表標題 もやもや病感受性遺伝子RNF213の結合分子の同定
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 果, 西村 泰光, 奥田 裕子, 原田 浩二, 加畑 理咲子, 武田 美都里, 崔 廷米, Youssefian Shohab, 大槻 剛巳, 小泉 昭夫
2. 発表標題 Rnf213遺伝子改変マウスにおける免疫細胞・血清サイトカインの系統的解析
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林果、加畑理咲子、木下秀之、森本貴昭、武田美都里、崔廷米、奥田裕子、原田浩二、Youssefian Shohab、小泉昭夫
2. 発表標題 mysterin 遺伝子の肺高血圧症患者遺伝子スクリーニングおよびマウスモデルによる解析
3. 学会等名 第88回 日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武田美都里、キム ミンス、小林果、原田浩二、土生敏行、小泉昭夫、ユーセフィアン ショハブ
2. 発表標題 もやもや病タンパク質RNF213 のE3 ligase活性の機能的評価
3. 学会等名 第88回 日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teppei Kamimura, Shuhei Okazaki, Takaaki Morimoto, Hatasu Kobayashi, Kouji Harada, Tsutomu Tomita, Aya Higashiyama, Jun C Takahashi, Jyoji Nakagawara, Kazunori Toyoda, Akio Koizumi, Masafumi Ihara
2. 発表標題 The Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant is High in Juvenile-Onset Stroke Patients With Intracranial Arterial Stenosis
3. 学会等名 International Stroke Conference 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 尾市 雄輝、峰晴 陽平、吉岡 美樹、手塚 徹、Lan Kuan-Chun、藤渕 航、香川 晴信、松本 智子、Woltjen Knut、小泉 昭夫、宮本 享、山下 潤、Youssefian Shohab
2. 発表標題 もやもや病患者のiPS細胞由来内皮細胞におけるRNF213変異の影響
3. 学会等名 STROKE 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ahmed Sharif, 小林 果, 土生 敏行, 原田 浩二, 手塚 徹, Youssefian Shohab, 及川 伸二, 村田 真理子, 小泉 昭夫
2. 発表標題 Effect of RNF213 suppression on endoplasmic reticulum stress
3. 学会等名 第92回 日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳梗塞発症リスク予測方法	発明者 猪原 匡史、岡崎 周平、小泉 昭夫、 川上 大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/045915	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

炎症細胞社会の中でのRNF213変異によるかく乱と血管閉塞性病変形成の解明  
<http://hes.med.kyoto-u.ac.jp/gene-epi/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	S Youssefian  (Youssefian Shohab)  (00210576)	京都大学・医学研究科・教授    (14301)	
研究分担者	手塚 徹  (Tezuka Tohru)  (50312319)	京都大学・スーパーグローバルコース医学生命系ユニット・特定講師    (14301)	
研究分担者	土生 敏行  (Habu Toshiyuki)  (70346071)	武庫川女子大学・食物栄養科学部・准教授    (34517)	
研究分担者	小林 果  (Kobayashi Hatasu)  (70542091)	三重大学・医学系研究科・講師    (14101)	
研究分担者	原田 浩二  (Harada Kouji)  (80452340)	京都大学・医学研究科・准教授    (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------